

Aus der Anaesthesieabteilung
(Prof.Dr.med. A. D o e n i c k e)
der Chirurgischen Poliklinik der
Universität München
(Prof.Dr.med. F. H o l l e)

Kreislaufverhalten und Myokardfunktion
nach drei kurz wirkenden i.v.-Hypnotika
Etomidate, Methohexital, Propanidid

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwigs - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Dieter Gabanyi
aus
Pähl

München 1974



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent : Prof.Dr.med. A. D o e n i c k e
Korreferent : Prof.Dr.med. F. H o l l e
Dekan : Prof.Dr.med. W. S p a n n

Tag der mündlichen Prüfung : 12.3.1974

Kreislaufverhalten und
Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden
i.v. Hypnotica
Etomidate, Propanidid, Methohexital

Einleitung:

Bevor die erste Narkose am Menschen im März 1972 mit dem neuen kurzwirkenden Hypnoticum Etomidate - einem Äthyl-1-(α -methyl-benzyl)-imidazol-5-carboxylat - durchgeführt wurde (6), waren von Janssen et al (14) experimentelle Untersuchungen an der Ratte im Vergleich zu Thiopental, Propanidid und Methohexital vorausgegangen. Die dabei gewonnenen guten Ergebnisse waren durch Untersuchungen an Hunden, Schweinen, Menschenaffen im Hinblick auf das kardiovaskuläre System bestätigt worden. (Persönliche Mitteilung Janssens).

Um direkte Vergleiche mit den bisher am häufigsten verwendeten Anästhetika zu erhalten, wurde Ende 1972 eine Doppelblindstudie mit den Pharmaka Propanidid, Methohexital und Etomidate durchgeführt. Neben Blutgasanalysen (7) wurde das Kreislaufverhalten und die Myokardfunktion vor, während und nach der Narkose kontrolliert.

Während von Propanidid und Methohexital Beeinträchtigungen des Kreislaufverhaltens und auch der Myokardfunktion bereits bekannt waren, (1,5,8,10,12,15,17,18,20,21) durfte von Etomidate aus den ersten klinischen Erfahrungen (6,7) und aus den Untersuchungen zur Histaminbestimmung (9) erwartet werden, daß der Kreislauf nicht wesentlich beeinflußt werden würde. Untersuchungen über die Myokardfunktion lagen noch nicht vor.

Methode:

Die Versuchsanordnung, über die auch an anderer Stelle schon berichtet wurde (11), ermöglichte gleichzeitig Messungen mit dem EEG (Schlauftiefe), dem EKG (Extremitätenableitung) und einem Carotispuls-Meßgerät, die Messung des Blutdrucks sowie Abnahme von arteriellem und venösem Blut.

Von den 13 freiwilligen Probanden im Alter von 21 - 28 Jahren stellten sich 12 dreimal für die drei verschiedenen Narkotika zur Verfügung, so daß diese Ergebnisse miteinander verglichen werden konnten. Nach jedem Versuch entstand für den jeweiligen Probanden eine Pause von ca. 14 Tagen, so daß die Erholungszeit ausreichend war. Das jeweils verwendete Pharmakon war nur dem Versuchsleiter bekannt, der verwendete Schlüssel wurde erst nach Auswertung der Messungen bekanntgegeben, nachdem der Untersucher aufgrund seiner Ergebnisse den vermuteten Schlüssel angefertigt hatte.

Die Untersuchungen wurden alle im gleichen Raum, bei gleicher Raumtemperatur (ca. 24°C) und zur selben Tageszeit (ca. 8^{00}) durchgeführt, die jeweiligen Meßgeräte von stets denselben Personen bedient.

Die Untersuchungen wurden unter den Bedingungen zur Bestimmung des Grundumsatzes, also an nüchternen, ausgeruhten, bequem gelagerten Probanden durchgeführt. Nach dem Anlegen der Elektroden und dem Registrieren von Probewerten wurden jeweils die Ruhewerte ermittelt. Arterie und Vene waren bereits vorher punktiert und die entsprechenden Nadeln bzw. Katheter sowohl zur Injektion des Narkosemittels, als auch zur Abnahme der Blutgase bzw. Abnahme für biochemische Untersuchungen eingeführt.

Nach Injektion von 0,5 mg Atropin wurde eine 15-minütige Pause eingelegt und dann das Narkotikum binnen 60 Sekunden appliziert.

Die Dosis war folgende: Propanidid 5mg/kg, Methohexital 1,5mg/kg KG, Etomidate 0,15 mg/kg KG. Die gewählte Appli-

kationsmenge in mg/kg entspricht der Dosis, mit der eine annähernd gleich starke hypnotische Wirkung erzielt werden konnte (6).

Der Blutdruck wurde nach Riva-Rocci gemessen, EKG, Herzton und Carotispuls synchron mit einem Sechsfachschreiber der Fa. Hellige geschrieben (Schreibgeschwindigkeit 10 und 100 mm/sek.).

Die Messungen wurden zu folgenden Zeiten vorgenommen:
Ruhewert 1, 5, 10, 15 min. nach Atropingabe; nach Beendigung der Injektion (0-Wert) 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,14,16,18,20, 25,30,40,50,60 min. nach Injektion des Hypnoticums.

Der Proband blieb auch nach Aufwachen der Narkose liegen, wurde möglichst wenig gestört und mußte 30 Minuten nach der Injektion für weitere 30 Minuten die Augen geschlossen halten. Dies war wegen der Messungen der Nachschlafstadien erforderlich.

Auswertung:

Der Blutdruck wurde unblutig gemessen, das Manschettengerät war neu geeicht. Die Frequenz wurde aus dem EKG abgelesen. Die Bestimmung der Anspannungs- und Austreibungszeiten wurde mit der Methode der korrelativen Betrachtung von EKG, Herzschall und zentraler Arterienpulskurve (Carotispulskurve) durchgeführt (2,3,13,18). Abb. 1.

Aus Anspannungs- und Austreibungszeit wurde der Quotient aus beiden $Q = \frac{\text{Anspannungszeit}}{\text{Austreibungszeit}}$ ermittelt.

Die Einzelwerte sind aus den Tabellen im Anhang zu entnehmen.

Statistische Auswertung:

Arithmetisches Mittel aus den 12 Einzelwerten, Standardabweichungen und Signifikanz wurden mit einem Computer ausgerechnet.

Folgende Formeln kamen dabei zur Anwendung:

Mittelwert $\bar{x} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$

Standardabweichung $s = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N x_i^2 - \frac{N}{N-1} \cdot \bar{x}^2}$

Signifikanz (student-t-Test) $T = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\frac{(N_1-1)s_1^2 + (N_2-1)s_2^2}{N_1 + N_2 - 2} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)}}$

Bei der Signifikanzberechnung wurde sowohl der jeweilige Mittelwert der drei Versuchsreihen, wie auch der Ablauf einer einzelnen Versuchsreihe miteinander verglichen.

X_1 = Wert₁ bei 0,1,2 min nach Injektion

X_2 = Wert₂ bei 0,1,2 min nach Injektion

oder

X_1 = Ausgangswert (Wert 1 min. vor Injektion)

X_2 = Wert bei 0,1,2 min. nach Injektion.

Die Signifikanzschranke (p) war bei 0,05, d.h. daß die Zufälligkeit ein solches Ergebnis zu erhalten, nur 5% betrug.

Ergebnisse:

1. Herzfrequenz:

- a) Etomidate: (Mittelwerte aus 12 Versuchen) Von dem Ausgangswert (immer 1 min vor Injektion) 74 Schläge pro min erhöhte sich die Frequenz bis zum Ende der Injektion auf 83 Schläge pro min, sie fiel jedoch in der 1. Minute auf 76 ab. Die weiteren Werte blieben bis zur 60. Minute weitgehend unverändert (Abb. 2).
- b) Methohexital: Signifikante Erhöhung vom Ausgangswert (76) bis zur 4. Minute. Danach wieder ein langsames Abfallen bis zum Ausgangswert, der in der 12. Minute wieder erreicht wurde. Die Standartabweichung schwankte zwischen 7 und 10 Schlägen/min.
- c) Propanidid: Die Steigerung der Frequenz war hier am stärksten und hochsignifikant. Vom Ausgangswert 71 erhöhte sich die Frequenz auf 108 bei 0, ging jedoch im Vergleich zu Methohexital sehr rasch wieder zurück und betrug in der 1. Minute 97 und in der 5. Minute 75.

Die Signifikanzberechnungen (Abb. 3 a) zwischen Etomidate und Methohexital zeigten bis zur 6. Minute nach der Injektion und beim Vergleich zwischen Etomidate und Propanidid nur bei 0, in der 1. und 2. Minute signifikante Unterschiede. Signifikante Frequenzzunahmen bei Propanidid und bei Methohexital konnten in jedem einzelnen Fall festgestellt werden. (Abb. 3 b)

2. Blutdruck: (jeweils Mittelwerte)

- a) Etomidate: (Abb. 4) Ausgangswert 119/76. Nach der Injektion konnte sowohl eine leichte Steigerung des systolischen wie auch des diastolischen Drucks beobachtet werden. Im weiteren Verlauf blieb der diastolische Blutdruck um 80, senkte sich ziemlich gleichmäßig bis zur 60. Minute auf 77, während der systolische Blutdruck in der 2. Minute wieder auf den Ausgangswert zurückging und in der folgenden Zeit nur geringfügig um diesen schwankte.

Bei den Standartabweichungen um 10 (systolisch) um ca. 5 (diastolisch) ergaben sich keinerlei Signifikanzen.

- b) Methohexital: (Abb. 5) Ausgangswert: 122/70. Dem geringfügigen Absinken direkt nach der Injektion folgte systolisch ein ebenso leichter Anstieg bis zur 2. Minute. In der 3. Minute war der Ausgangswert wieder erreicht, der sich auch bis zur 60. Minute nicht wesentlich veränderte. Der diastolische Druck stieg nur um wenige mm Hg am Ende der Injektion an und blieb bis zum Ende der Messung weitgehend konstant auf 80 mm Hg.

- c) Propanidid: (Abb. 6) Ausgangswert: 121/76. Vom Ausgangswert fiel der systolische Druck signifikant auf ca. 107 ab, stieg dann kontinuierlich bis zur 7. Minute auf 120 wieder an, blieb bis zur 9. Minute auf 122 und veränderte sich dann bis zur 60. Minute nur geringfügig. Der diastolische Wert sank ebenfalls so fort nach Beendigung der Injektion deutlich ab, erreichte in der 1. Minute fast wieder den Ausgangswert, stieg bis zur 5. Minute auf knapp über 80, einen Wert, der bis zur 60. Minute weitgehend konstant blieb.

Die Standartabweichung betrug systolisch anfangs 18, dann im folgenden 10, diastolisch anfangs 9 und schwankte im folgenden zwischen 2 und 6.

Eine signifikante Veränderung des Blutdrucks war nur direkt nach der Injektion vorhanden.

Nach Etomidate war nur bei einem Probanden - bei dem auch die Herzfrequenz zunahm - eine Steigerung des systolischen Blutdrucks um 15 mm Hg vorhanden. In allen anderen Fällen veränderte sich der Blutdruck nach Etomidate jeweils nur um ca. 5 mm Hg.

Nach Methohexital fiel der Druck bei einem Probanden von 155/90 auf 135/75 ab. Die Veränderung bei den anderen elf Probanden waren geringfügig stärker ausgeprägt als nach Etomidate, hielten jedoch in vielen Fällen länger an.

Nach Propanidid waren bis auf zwei Probanden Hypotensionen sowohl systolisch wie auch diastolisch um 15 bis 20 mm Hg nachweisbar.

Der stärkste Abfall betrug bei einem Probanden 30 mm Hg, schon 10 Sek. nach Beginn der Injektion fiel der Blutdruck von 125/75 auf 95 mm zu 55 ab.

3. Spannungs- und Austreibungszeiten:

a) Etomidate:

Anspannungszeit: Der Ruhewert von 103 msek sank zum sogenannten Ausgangswert auf 92, stieg in der 2. Minute nach der Injektion auf 99 msek an, fiel dann wieder gering ab (3. Minute) und schwankte bis zur 8. Minute um 3 bis 5 msek nach oben und unten.

Austreibungszeit: Der Ruhewert von 290 msek entsprach dem Ausgangswert. Nach der Injektion trat eine leichte Verkürzung auf 284 msek ein, dann folgte eine geringe Verlängerung bis zur 3. Minute. Bei leichten Schwankungen blieb die Austreibungszeit bis zur 25. Minute weitgehend konstant. Ab der 30. bis 60. Minute zeigte sich ein konstanter Wert um 295 msek.

b) Methohexital: Abb. 8)

Die Anspannungszeit (Ausgangswert 100 msek) verlängerte sich zu Beginn der Narkose geringfügig, erreichte nach der 2. Minute wieder den Ausgangswert, verlängerte sich jedoch nach dem Aufwachen meist in der 4. Minute, erreichte in der 40. und 50. Minute mit 121 msek den höchsten Wert. Der 60-Minutenwert liegt mit 120 msek deutlich, jedoch nicht signifikant über dem Ruhewert.

Bei den Messungen der Austreibungszeit ergab sich ein Ruhewert, der dem Ausgangswert von 288 msek entsprach. Eine signifikante Verkürzung war bei 0 mit 271 msek vorhanden, die nach der 2. Minute mit 261 msek am stärksten war. Bis zur 10. Minute verlängerte sie sich wieder und erreichte in der 60. Minute einen Wert von 295 msek.

Bei Betrachtung der einzelnen Versuche zeigt sich, daß die Anspannungszeit nach der Injektion in sechs Fällen bis um 23 msek verlängert war, sonst weitgehend konstant blieb.

Für die Austreibungszeit wurde schon bei 0 am Ende der Injektion eine deutliche Verkürzung (in 10 Fällen) von 12 bis 46 msek gemessen. Bei den restlichen zwei Fällen war eine leichte Verlängerung vorhanden.

Die Verlängerung der Anspannungszeit in der 40. und 50. Minute war signifikant, ebenfalls die Verkürzung der Austreibungszeit nach der Injektion bis zur 7. Minute.

c) Propanidid: (Abb. 9)

Der Ausgangswert war mit 109 gegenüber dem Ruhewert von 106 msek leicht erhöht. Sofort nach dem Ende der Injektion fiel die Anspannungszeit signifikant auf 83 msek ab und verlängerte sich bis zur 2. Minute auf 120 msek.

Bis zur 14. Minute blieb die Anspannungszeit um den Wert von 120 msek bestehen. Die Messungen in der 16. und 18. Minute ergaben eine geringe Verkürzung, um dann gegen Ende des Versuchs sich wieder auf 128 msek zu verlängern.

Die Austreibungsphase verkürzte sich vom Ausgangswert (296 msek) gegenüber dem Ruhewert (286 msek) deutlich auf 266 msek in der 1. Minute nach der Injektion. Bis zur 2. Minute war dann eine Verlängerung auf 282 msek festzustellen, im weiteren Verlauf des Versuchs schwankten die Werte gering. Der 60-Minutenwert war gegenüber dem Ruhewert leicht erhöht.

Bei Betrachtung der einzelnen Ergebnisse verkürzte sich die Anspannungsphase in neun Fällen zwischen 10 und 46 msek nach der Injektion, sie erholte sich innerhalb von wenigen Minuten. Bei der Austreibungsphase war die Verkürzung schon am Ende der Injektionszeit in zehn Fällen nachweisbar. Hier lagen die Extreme zwischen 18 und 52 msek. Bei allen Probanden trat bis zur 3. Minute bereits wieder eine relative Erholung ein. Signifikante Unterschiede waren nur bei den ersten beiden Messungen in einer Verkürzung der Anspannungsphase festzustellen.

4. Quotient von $\frac{\text{Anspannungszeit}}{\text{Austreibungszeit}} \left(\frac{\text{PEP}}{\text{LVET}} \right)$

a) Etomidate: (Abb. 10)

Der Quotient PEP/LVET wurde für den Ruhewert auf 0,357 berechnet, sank bis zum Ausgangswert auf 0,318 ab und verlief während der ersten 8 Minuten in einem Wechsel zwischen 0,31 und 0,34. Ab der 16. Minute ergab sich ein kontinuierlicher, nur in der 30. Minute kurz unterbrochener Anstieg von PEP/LVET bis zur 60. Minute. Der Endwert von 0,379 war deutlich höher als der Ruhewert, befand sich jedoch noch im Bereich der Norm.

b) Methohexital: (Abb. 11)

Der Ausgangswert war ebenfalls niedriger als der Ruhewert (0,344/0,358). Nach der Injektion stieg der Quotient auf 0,392 deutlich an, um bis zur 8. Minute kontinuierlich auf 0,419 zu steigen. In der 40. Minute erreichte der Quotient den höchsten Wert mit 0,42.

c) Propanidid: (Abb. 12)

Sofort nach der Injektion des Pharmakons war ein steiler Abfall vom Ausgangswert (0,39) zu 0,31 vorhanden, der jedoch schon in der ersten Messung für die 1. Minute wieder ausgeglichen war. In der 2. Minute ergab der Quotient einen Wert von 0,428. Im weiteren Verlauf schwankte der Quotient zwischen 0,404 und 0,432. Der Endwert war nach Propanidid gegenüber dem Ruhewert bei allen drei Narkotika am stärksten erhöht (0,440).

Diskussion:

1. Das Vorgehen bei unserer Versuchsanordnung erfüllt die Bedingungen einer Blindstudie, da nur dem Versuchsleiter, der das jeweilige Pharmakon aufzog, die vorgesehene Anaesthesie bekannt war, der verwendete Schlüssel wurde allen anderen an den Versuchen beteiligten Personen erst nach der Auswertung der Ergebnisse mitgeteilt. Vorher mußte jedoch der Untersucher das vermutete Ergebnis der verwendeten Pharmaka aufzeichnen. In unserem Falle konnte aufgrund des Kreislaufverhaltens unter Veränderung der Zeitintervalle innerhalb der Systolen das angewendete Narkotikum richtig benannt werden. Lediglich in einem Fall ergab sich eine Unsicherheit.

Die Auswahl der Probanden ermöglichte von der Zahl, dem Alter und Geschlecht her eine statistische Auswertung. Die Versuchsbedingungen wurden immer gleich gehalten, so daß das Vergleichen der Versuchsreihen eine entsprechende Aussage erlaubt. Unsere Versuchsanordnung gestattete nur eine unblutige Messung des Blutdruckes. Ein gewisses Problem stellte die Untersuchung der Myokardfunktion und die Veränderung der Herzmuskelkontraktilität dar.

Die in dieser Hinsicht heute am aussagekräftigste Methode - die Messung der Geschwindigkeit der Druckzunahme im linken Ventrikel im Verhältnis zum erreichten intraventrikulären Druck ($\frac{dp}{dt \max}$) - ist nur durch

IP

Einführung eines Linksherzkatheters möglich, jedoch bei unseren Versuchsanordnungen nicht durchführbar.

Mit relativ einfachen Mitteln (2, 3, 13, 18, 22, 23) können jedoch Zeitintervalle der Systole, die Anspannungszeit PEP und die Austreibungszeit LVET bestimmt werden.

Die Anspannungsphase dauert 80 bis 115 msek, sie kann in eine Umformungs- und Druckanstiegsphase unterteilt werden. Die Umformungsphase verlängert sich, außer durch eine schwach inversible Abhängigkeit von der Frequenz, hauptsächlich bei Verzögerungen der Erregungsausbreitung im linken Ventrikel und bei Verminderung der enddiastolischen Ventrikelfüllung. Die Druckanstiegsphase ist einmal abhängig von der Differenz zwischen enddiastolischem Aorten- und enddiastolischem Ventrikeldruck und zum anderen von dp/dt max der Geschwindigkeit des Druckanstiegs im linken Ventrikel.

Wenn wir nun Veränderungen der Erregungsausbreitung und eine Verminderung der enddiastolischen Ventrikelfüllung ausschließen können, bleibt die Druckanstiegszeit eine Variable, die hauptsächlich eine Veränderung der Anspannungszeit bewirkt.

Eine Änderung der Erregungsausbreitung im Sinne einer intraventrikulären Erregungsverzögerung konnte durch das EKG ausgeschlossen werden, Anzeichen eines Schocks während des Versuches, die eine Verminderung der enddiastolischen Ventrikelfüllung bewirken könnten, (durch Dilatation der Kapazitätsgefäße oder Konstruktion der postkapillären Widerstandsgefäße mit folgender Sequestration von Blut), waren nicht festzustellen. Die Versuchsanordnung ließ keine orthostatischen Veränderungen der Blutzirkulation zu, Blut- bzw. Plasmaverlust (außer den jeweils abgenommenen 20 ml) gab es nicht.

Auch bei der Austreibungsphase macht sich eine Kontraktilitätsabnahme - jetzt im Sinne einer Verkürzung - bemerkbar. Allerdings stellt sich dieser Zustand nicht sogleich ein (13),

sondern erst, wenn bei zunehmender Herzinsuffizienz sich die Verkürzungsdistanz der Myokardfasern verringert. Somit kann dieser Effekt für die Beurteilung unserer Untersuchung nicht herangezogen werden.

Ohne Frequenzkorrektur und mit guter Korrelation zur Kontraktilität ist der Quotient aus Anspannungszeit und Austreibungszeit ($\frac{PEP}{LVET}$) anwendbar. Der Mittelwert bei Frequenzen zwischen 50 und 110 Schlägen/min beträgt nach anderen Untersuchungen (13) 0,345 bei einer geringen Standardabweichung von 0,036. Die Korrelation zum Herzindex beträgt -0,72, zum Schlagindex -0,82 und zum enddiastolischen Ventrikelvolumen +0,68, er ist somit enger als die der Anspannungszeit (23,24).

Daß eine Aussage über die Herzleistung durch PEP/LVET möglich ist, beweist auch, daß sich unter Digitalisierung herzinsuffizienter Patienten der Quotient deutlich verkleinert. (25). So konnte auch durch Digitalisierung eine schon einmal beobachtete Erhöhung des PEP/LVET, nach Injektion durch Thiopental hervorgerufen, verringert werden. (18)

Da bei den Versuchspersonen ein verminderter Blutrückfluß zum Herzen - wie bereits gezeigt - ausgeschlossen werden konnte, ist eine Veränderung des Quotienten PEP/LVET von dieser Seite her nicht zu erwarten. Seine Verwendung hat damit für die Beurteilung der Kontraktilitätsveränderungen unter dem Einfluß von Kurznarkotika ausreichende Aussagekraft.

2. Blutdruck und Herzfrequenz:

Unsere Ergebnisse hinsichtlich der Frequenz- und der Blutdruckveränderung stimmen bei allen drei Pharmaka mit denen bisheriger Untersuchungen in etwa überein (1,5,8,10,12,18,20). Es bestätigt sich, daß die Frequenzen unter Etomidate sich kaum verändern, bei Methohexital und Propanidid ein signifikanter Anstieg mit unterschiedlicher Erholungsphase zu verzeichnen ist.

Der systolische und diastolische Blutdruck bleibt bei Etomidate und Methohexital konstant, während bei Propanidid ein signifikanter Abfall in der ersten Minute festgestellt wurde. Diese Aussage gewinnt noch mehr Bedeutung und entspricht auch noch deutlicher den klinischen Erfahrungen, wenn man einbezieht, daß die Probanden eine gegenüber einem durchschnittlichen Patientenkollektiv viel bessere Konstitution aufwiesen, dementsprechend auch extreme Blutdruckveränderungen nicht aufgetreten sind.

Eine gewisse Diskrepanz lag nach Propanidid vor, denn in der Erholungsphase dauerte es lange Zeit, bis der Ausgangswert nach dem Blutdruckabfall wieder erreicht wurde. Es könnte möglich sein, daß der Ausgangswert infolge einer Adrenalinausschüttung, bedingt durch die teilweise länger anhaltende Arterienpunktion vor Beginn des Versuchs, zu hoch war.

Unter Berücksichtigung von Herzfrequenz und Blutdruck schneidet Etomidate gegenüber den anderen beiden Hypnotica eindeutig am besten ab.

3. Myokardkontraktilität

Bei Untersuchungen mit Propanidid haben Johnstons und Barron 1968 (14) darauf hingewiesen, daß der Blutdruckabfall nach Propanidid primär auf eine verminderte Myokardfunktion zurückzuführen sei und sekundär auf eine periphere Vasodilatation. Beer und Soga verwiesen 1971 (1) auf denselben Effekt, sie berichteten ferner über eine ähnliche, jedoch schwächer ausgeprägte Myokarddepression nach Methohexital-Natrium (20). Diese wird auch von Danne-mann et al (5), Kettler et al (16), bestätigt. Mit unserer Untersuchungstechnik fanden wir ähnliche Befunde. Beim Vergleich schneidet Propanidid am schlechtesten ab.

Für eine Myokarddepression unter Propanidid und Methohexital spricht die Erhöhung von PEP/LVET über den Normbereich ($0,345 \pm 0,036$).

Während der Narkose waren die Veränderungen nach Propanidid stärker ausgeprägt als nach Methohexital.

Die anhaltenden Veränderungen bis zur 60. Minute (Ende der Messungen) sowohl nach Propanidid als auch nach Methohexital könnten Ausdruck einer während der Narkose erfolgten stärkeren Belastung des Herzens durch diese Pharmaka sein.

Auffallend war nach Propanidid das sogenannte Peitschenschlagphänomen, das sich in der starken, aber nur kurzzeitigen Abnahme des Quotienten PEP/LVET in den ersten 60 Sek. ausdrückt. Eine Erklärung hierfür könnten Kompensationsmechanismen sein, die auf Propanididgabe eine Myokarddepression zu verhindern suchen. Herz-Kreislauf gesunder Versuchspersonen waren in jedem Falle in der Lage, eine derartige Kompensation vorzunehmen.

Für eine Verschlechterung der Myokardfunktion sprechen bei Propanidid und Methohexital auch die bis zu 20% verlängerten Anspannungszeiten.

Als günstig hingegen muß wiederum das Ergebnis nach Etomidate bezeichnet werden. Der Quotient $PEP/LVET$ erniedrigte sich in den ersten 8 Minuten nach Injektion unter den Ausgangswert und würde somit allenfalls eine Verbesserung der Myokardkontraktilität anzeigen.

Die im weiteren Verlauf erfolgende geringe Erhöhung des Quotienten verbleibt innerhalb des Normbereiches.

Inzwischen liegen von Brückner et al (4) und von Kettler et al (16) Untersuchungen über die Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseeinleitung mit Etomidate vor, die unsere Ergebnisse vollauf bestätigen.

Zusammenfassung:

Unter Berücksichtigung der Kreislaufparameter, Herzfrequenz und Blutdruck und der Myokardkontraktilität (des linken Ventrikels) läßt sich über die drei Hypnotica Etomidate, Methohexital und Propanidid folgendes aussagen:

Nach Etomidate konnte mit unserer Methode keine Beeinflussung des Kreislaufverhaltens und der Myokardfunktion festgestellt werden.

Vorbehalte gegen die Verwendung von Etomidate können daher von dieser Seite ausgeschlossen werden.

Methohexital mit einer Frequenzerhöhung und Kontraktilitätsverschlechterung sowie Propanidid mit signifikantem Blutdruckabfall, Frequenzsteigerung und noch stärkerer Kontraktilitätsverschlechterung zeigen eine deutliche Beeinflussung des Kreislaufverhaltens und der Myokardfunktion.

Der Blutdruckabfall nach Propanidid dürfte zum Teil auf die ausgelöste Myokarddepression zurückzuführen sein.

Propanidid sollte vor allem auch nach den Erfahrungen in der Klinik zumindest bei Herz-Kreislaufgeschädigten und Risikopatienten nicht mehr gegeben werden. Nur in geringen Konzentrationen und bei sehr langsamer Injektionsgeschwindigkeit (50 bis 100 Sek.) ist Propanidid auch bei älteren Patienten anwendbar.

L i t e r a t u r

1. Beer, R., Soga, D.: Die Beeinflussung der linsventrikulären Myokardkontraktilität und Hämodynamik durch Epontol. Anaesthesiologie und Wiederbelebung 73, Berlin Heidelberg New York, Springer, (im Druck).
2. Blumberger, K.J.: Untersuchungen der Dynamik des Herzens beim Menschen, ihre Anwendung als Herzleistungsprüfung. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 62, 424 (1942).
3. Blumberger, K.J.: Die Herzdynamik bei erworbenen Klappenfehlern. Verh. dtsch. Ges.Kreisl.-Forsch. 20, 43 (1954)
4. Brückner, J.B., Gethmann, J.W., Patschke, D., Stojilkovic, D., Tarnow, J., Weymar, A.: R. 26490 (Etomidate-Sulfat) - ein neues intravenöses Anaesthetikum - erste klinische Erfahrungen. XIII. Gemeinsame Tagung der Deutschen, Schweizerischen und Österreichischen Gesellschaft für Anaesthesiologie und Reanimation. 5.-8.Sept. 1973.
5. Dannemann H., Lübke, P., Raman, K.: Physikalische Kreislaufmessungen nach Methohexital-Na. Z.prakt. Anaesth. Wiederbeleb. 7, 277 (1972).
6. Doenicke, A.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen und erster klinischer Erfahrungsbericht über ein neues i.v. Hypnotikum. Proceedings: 6. Internationaler Fortbildungskurs für klinische Anaesthesiologie, Wien 21-25. Mai 1973.
7. Doenicke, A., Kugler J., Buchner, G., v.Denffer, I., Kalmar, L., Praetorius, B.: Klinische Prüfung über das kurzwirkende i.v. Hypnotikum Etomidate (in Vorbereitung).
8. Doenicke, A., Kugler, J., Kalmar, L., Bezecky, H., Laub, M., Schmidinger, K., Slawik, B.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit Propomidid. Asaesthesist 22, 255 (1973).

9. Doenicke, A., Lorenz, W., Beigl, R., Bezeeni, H., Uhlig, G., Kalmar, L., Praetorius, B., Mann, G.: Histamine release after intravenous application of short-acting hypnotics. A comparison of Etomidate Althesin CT 1341 and Propomid Brit.J. Anaesth. 45, Nr. 11 (1973).
10. Doenicke, W., Spieß, W.: Analyses of the blood circulation after administration of propomid. Acta anaesth.scand. Suppl. 17, 53 (1965).
11. Doenicke, A., Wagner, E., Beetz, KH.: Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotika. (Propomid, Etomidate, Methohexital). Anaesthesist 22, 353 (1973).
12. Dundee, J.W.: Comparison of the effects of Methohexital and Propomid on the blood pressure. Acta anaesth. scand. Suppl. XVII, 51 (1965).
13. Hillebrecht, J.: Herzfehleranalyse mit den diagnostischen Mitteln der freien Arztpraxis und dem kleinen Krankenhaus. Herz/Kreislauf 5,68 (1973).
14. Janssen, P.A.J., Niemegeers, C.J.E., Schellekens, K.H.L., Lenaerts, F.M.: Etomidate, R-(+)-Ethyl-1-(methylbenzyl)imidazole-5-carboxylate (R16659). Arzneimittelforsch. (Drug.Res.) 21, 1234 (1971).
15. Johnstone, M., Barron, P.T.: The cardiovascular effects of Propomid, Anaesthesia, 23, 2 (1968).
16. Kettler, D., Sonntag, H., Donath, U., Regensburger, D., Schenk, H.D.; Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseeinleitung mit Etomidate. Anaesthesist 23, im Druck (1974).
17. Kettler, D.: Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des Herzens in der Narkose. Anaesthesiologie und Wiederbelebung 67, Berlin Heidelberg New York, Springer 1973.

18. List, W.F., Hiotakis, K., Gravenstein, J.S.: Die Wirkung von Thiopental auf die Myokardfunktion. *Anaesthesist* 21, 388 (1973).
19. Metzger, C.C., Chough, C.B., Kroetz, F.W., Leonhard, J.J.: True isovolumic contraction time. *Amer.J.Cardiol.* 25, 434 (1969).
20. Soga, D., Beer, R.: Myokardkontraktilität und Narkose. *Anaesthesist* 21, 165 (972).
21. Sonntag, H.: Coronardurchblutung und Energieumsatz des menschlichen Herzens unter verschiedenen Anaesthetica. *Anaesthesiologie und Wiederbelebung* 79, Berlin Heidelberg New York, Springer (1973).
22. Veragut, U.P., Krayenbühl, A.P.: Estimation and quantification of myocardial contractility in clost Chest Dog. *Cardiologia*(Basel) 47, 96 (1965).
23. Weissler, A.M., Harris, N.S., Schoenfeld, C.D.: Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation* 37, 149 (1968).
24. Weissler, A.M.: Bedside technics for the evaluation of ventricular function in man. *Amers.J.Cardiol.* 23, 577 (1969).
25. Weissler, A.M., Gasrad, C.L.: Systolic time intervals in cardiac desease. *Mod. Conc. cardiovasc. Dis.* 40, 1 (1971).

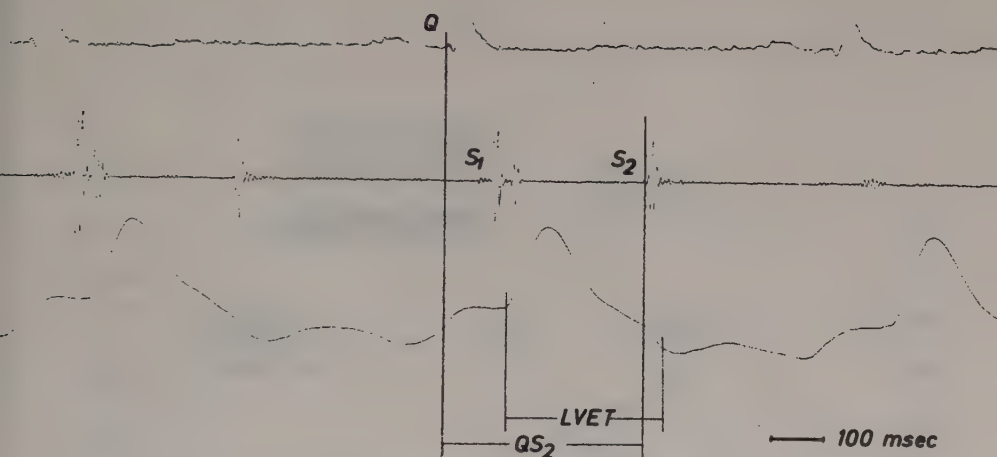


Abb. 1 : EKG, Herzschall und Carotispulskurve simultan geschrieben
 Q = Beginn der elektromechanischen Systole, S_2 = Ende der elektromechanischen Systole, PEP = Anspannungszeit (pre-ejection-phase) entspricht der Differenz zwischen $\overline{QS_2}$ und der Auswurfzeit LVET (left ventricular ejection time) , die vom Beginn des steilen Anstiegs bis zur dikroten Einsenkung der Carotispulskurve dauert.

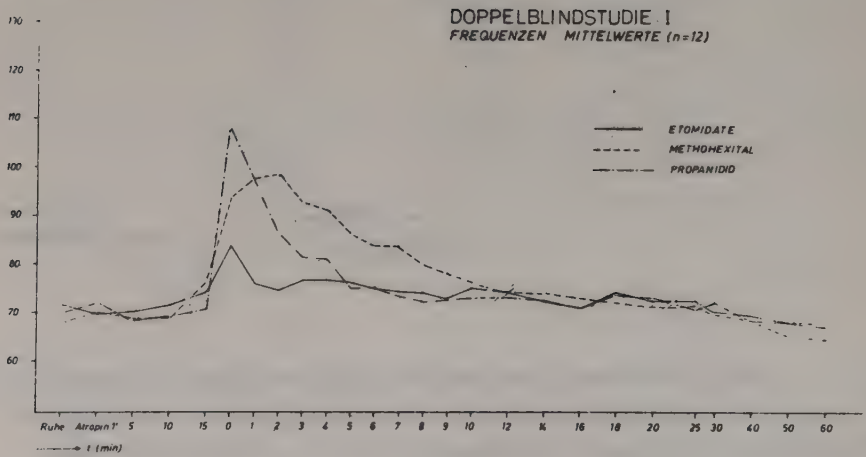


Abb. 2 : Frequenzen (Mittelwerte)

DOPPELBLINDSTUDIE I

FREQUENZEN SIGNIFIKANZ

$\bar{x}_1$ = Wert 0,1,2....min nach Injection

$\bar{x}_2$ = Wert 0,7,2....min nach Injection

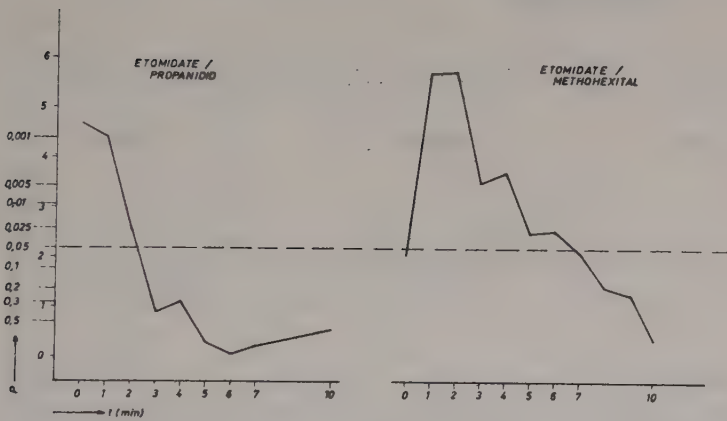


Abb. 3a : Frequenzen des Herzens. Die Signifikanz, mit der sich die jeweiligen Mittelwerte der verschiedenen Pharmaka voneinander unterscheiden.

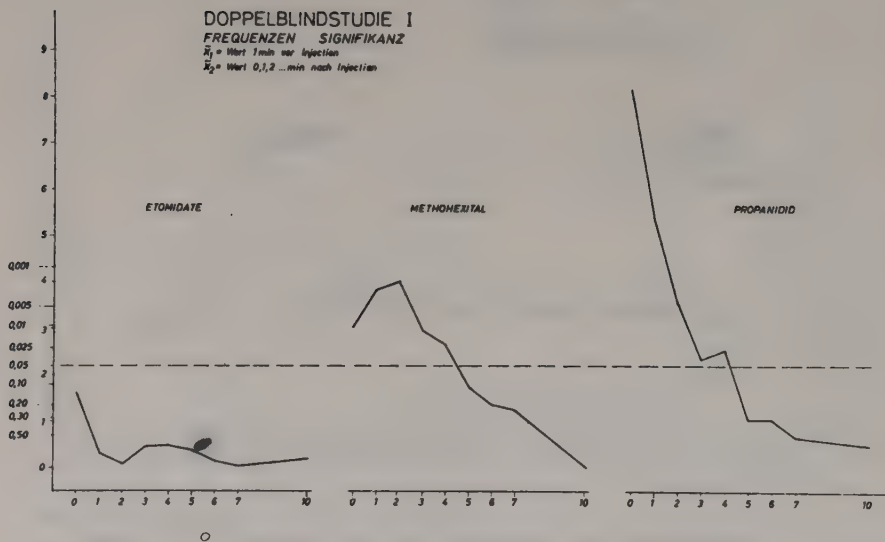


Abb. 3b : Frequenzen des Herzens. Die Signifikanz, mit der sich die jeweiligen Mittelwerte einer Versuchsreihe von ihrem Ausgangswert unterscheiden.

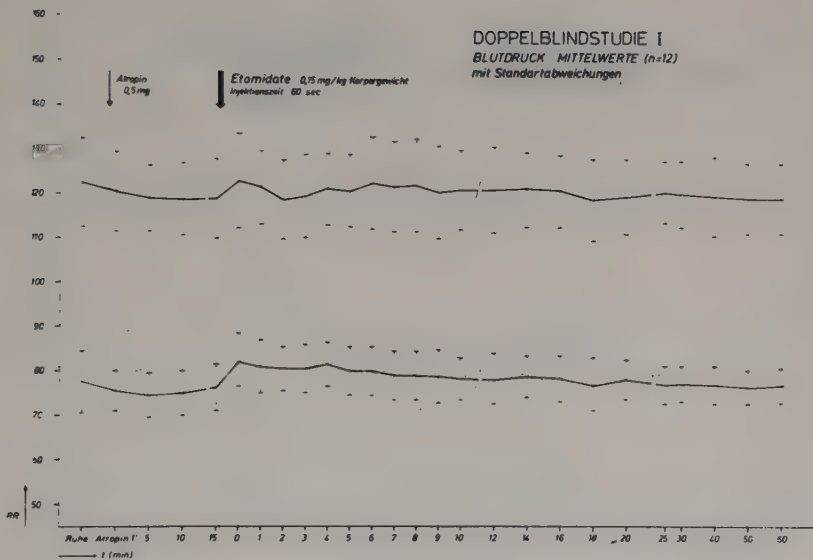


Abb. 4 : Blutdruckmittelwerte: Versuchsreihe mit Etomidate

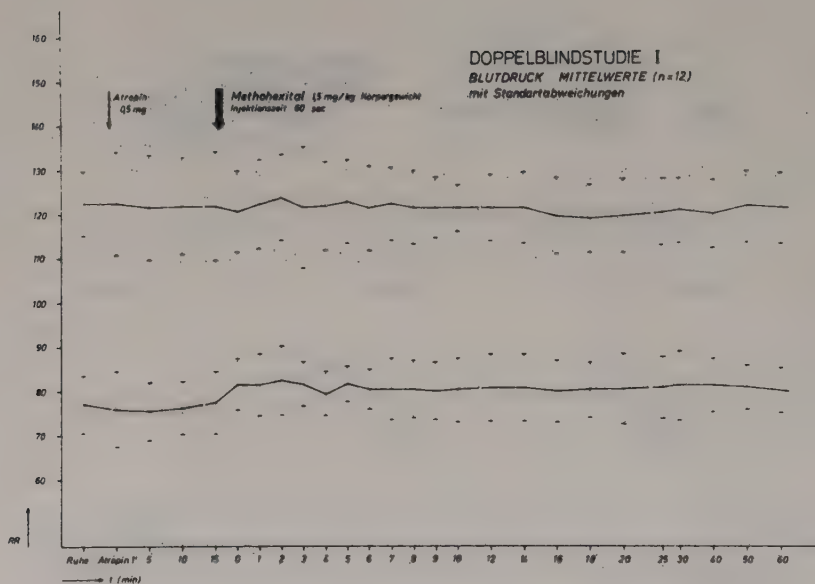


Abb. 5 : Blutdruckmittelwerte: Versuchsreihe mit Methohexital

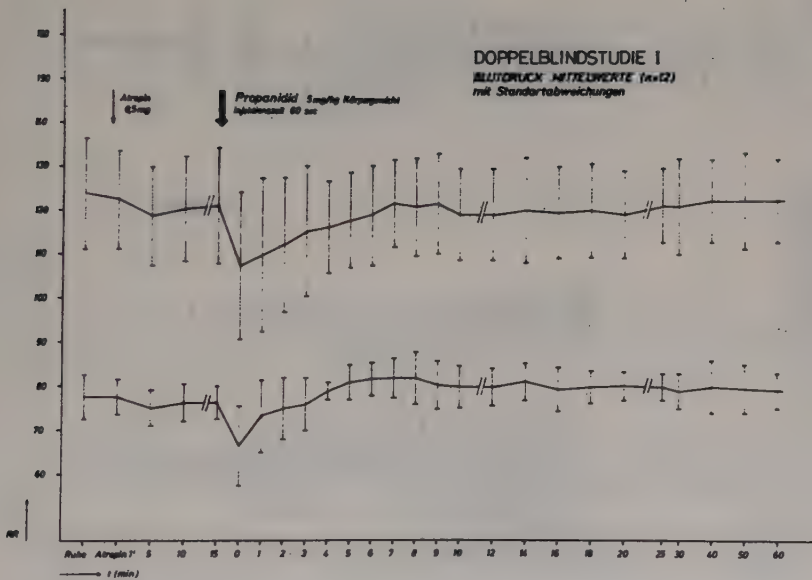


Abb. 6 : Blutdruckmittelwerte: Versuchsreihe mit Propanidid

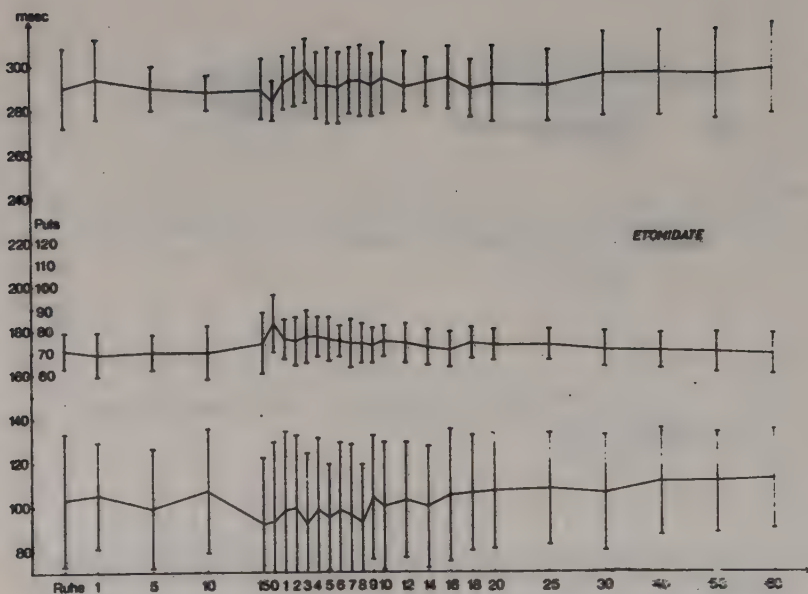


Abb. 7 : Mittelwerte der Anspannungs- (unten) und Auswurfzeiten (oben). Die jeweiligen Frequenzmittelwerte sind in der Mitte aufgetragen.
Versuchsreihe mit Etomidate

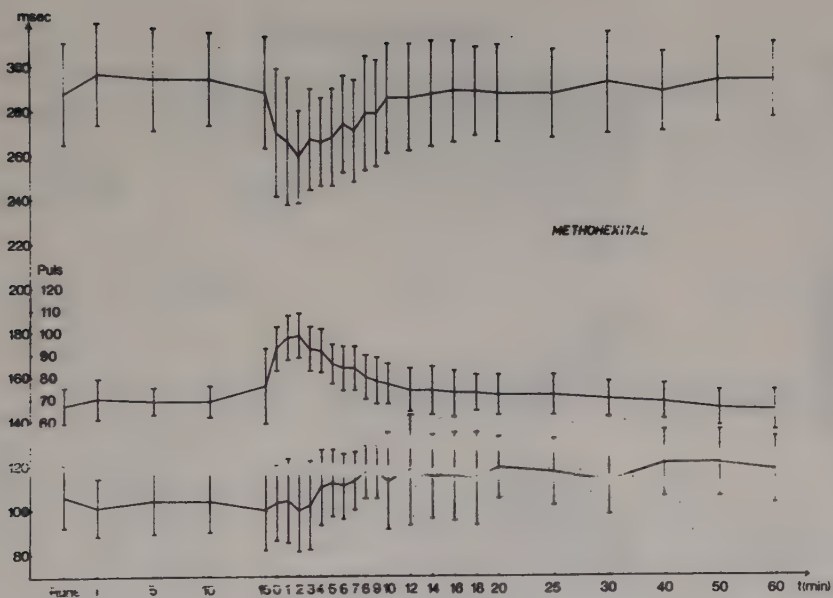


Abb. 8 : wie Abb. 7, Versuchsreihe mit Methohexital

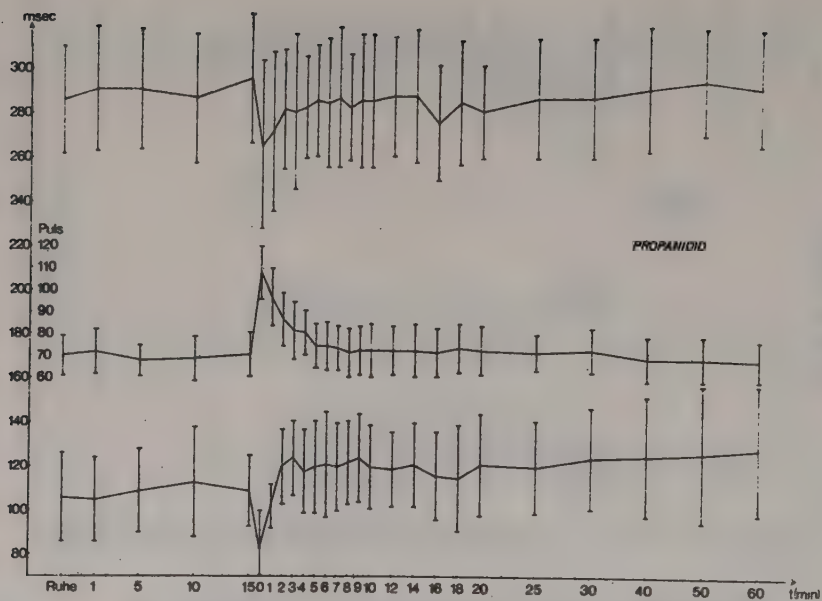


Abb. 9 : wie Abb. 7, Versuchsreihe mit Propanidid

DOPPELBLINDSTUDIE I

Mittelwerte $n=12$ des Quotienten Anspannungszeit msec/PEP und Auswurfzeit msec LVET, vor und nach ETOMIDATE 0.15mg/kgKG

PEP/LVET

Atropin
0.5mg

Etomidate
0.15mg/kg

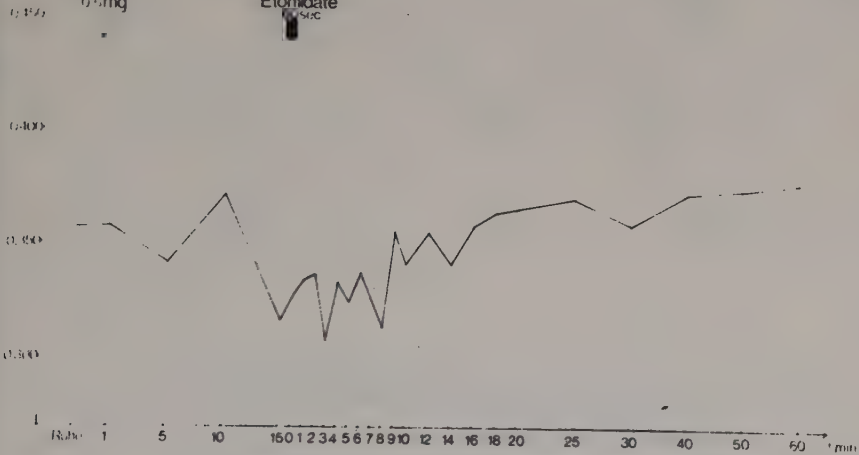


Abb. 10 : Quotient aus Anspannungs- durch Auswurfzeit
Versuchsreihe mit Etomidate

DOPPELBLINDSTUDIE I

Mittelwerte $\bar{n}=12$ des Quotienten Anspannungszeit msec (PEP) und Auswurfzeit msec (LVET) vor und nach METHOHEXITAL 1,5 mg/kg KG

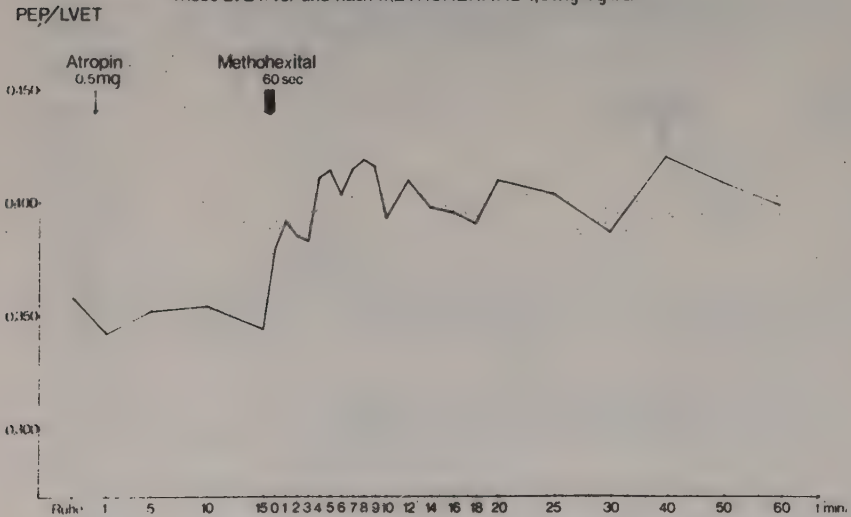


Abb. 11 : wie Abb. 10, Versuchsreihe mit Methohexital

DOPPELBLINDSTUDIE I

Mittelwerte n 12: des Quotienten Anspannungszeit msec. PEP. und Auswurfzeit msec LVET. vor und nach PROPANIDID 5mg/kgKG

PEP/LVET

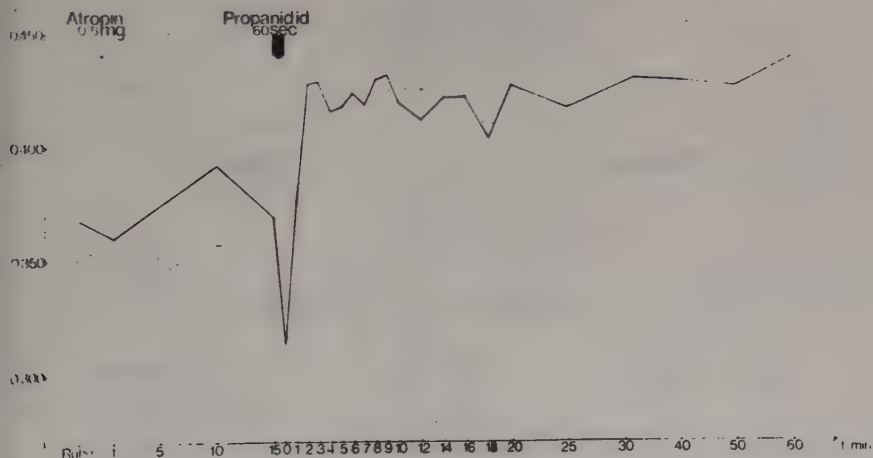


Abb. 12 : wie Abb. 10, Versuchsreihe mit Propanidid

DOPPELBLINDSTUDIE I
 ANNSPANNUNGS- u. AUSWURFZEIT
 t_1 = WERT₁ bei 0,1,2... min nach Injection
 t_2 = WERT₂ bei 0,1,2... min nach Injection

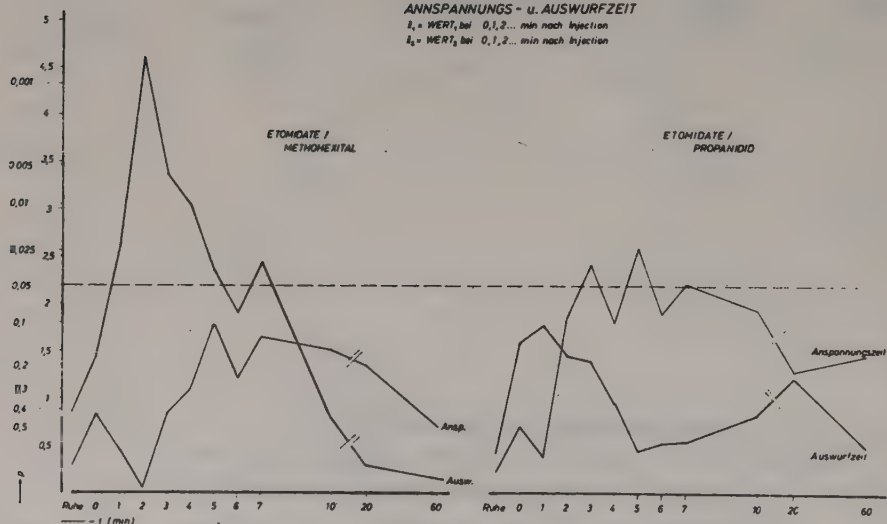


Abb. 13 : Ergebnisse der Signifikanzberechnung beim Vergleich der Mittelwerte (Anspannungs- u. Auswurfzeit) der verschiedenen Pharmaka

Tab. 1

Schlüssel der Doppelblindstudie

A - Propanidid
 B - Etomidate
 C - Methohexital

Versuchsperson	1.Versuch	2.Versuch	3.Versuch
1	B	A	C
2	A	C	B
3	C	A	B
4	A	B	C
5	C	B	A
6	B	C	A
7	A	B	C
8	A	C	B
9	C	A	B
10	B	C	A
11	C	B	A
12	B	A	C

Die ursprüngliche Versuchsperson (VP) 13 ist hier als VP 5 geführt, da VP 5 wegen nur zwei mitgemachten Versuchen ausfiel. Der Schlüssel für beide Versuchspersonen war der gleiche.

VP	Ruhe pl'	Änd pl'	5'	10'	15'	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20	25	30	40	50	60
1	75	78	72	69	69	99	69	72	66	78	75	81	84	75	72	69	66	72	75	69	72	72	75	66	69	72
2	66	66	69	69	69	90	81	81	84	75	78	75	75	69	72	78	72	75	69	75	72	69	72	72	63	54
3	72	63	60	60	60	78	72	69	78	72	72	66	66	69	69	75	66	66	66	75	69	75	66	66	72	75
4	78	78	66	69	69	68	72	72	90	87	93	81	78	78	72	69	81	66	66	72	-	69	66	64	68	68
5	63	66	66	60	64	69	63	63	60	69	63	69	63	63	63	66	60	63	63	66	69	66	66	66	57	57
6	69	72	75	72	75	84	78	87	-	75	84	78	66	72	78	81	81	75	72	75	72	75	72	75	69	66
7	75	75	75	72	78	84	81	78	78	84	81	84	81	84	81	87	84	81	-	84	81	84	78	84	81	78
8	60	54	63	54	-	69	72	69	69	72	69	69	78	66	66	72	66	66	66	66	63	63	66	66	60	60
9	72	75	84	93	111	99	93	90	96	90	87	78	90	90	84	72	87	84	81	87	81	84	84	81	81	81
10	90	90	84	92	93	108	87	93	93	90	87	87	93	90	-	90	90	87	90	87	87	84	81	78	80	81
11	66	60	66	66	66	81	66	60	66	66	63	63	60	72	66	75	69	69	69	69	66	66	60	54	57	60
12	68	60	63	66	66	66	81	66	69	66	66	72	63	66	69	72	75	69	69	72	69	69	72	68	68	66

Tab.3 FREQUENZEN : METHOHEXITAL

P	Ruhe	Atro- pin 1.	5'	10'	15'	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20	25	30	40	50	60
1	87	87	81	81	120	87	84	93	87	84	75	78	87	90	81	81	84	87	93	87	84	87	81	78	81	75
2	57	60	60	60	63	78	87	102	84	87	78	75	69	63	60	63	54	57	57	57	54	54	57	54	51	48
3	72	60	60	63	69	108	108	111	108	108	99	99	93	87	87	87	84	84	75	75	75	84	75	75	69	69
4	69	72	69	78	78	90	111	108	102	99	90	93	93	87	87	81	75	81	84	72	81	69	63	75	66	69
5	51	63	63	60	60	78	84	84	78	72	68	66	63	60	63	57	57	51	57	66	60	66	60	60	57	54
6	66	72	75	72	75	88	96	99	102	96	93	87	93	93	96	90	87	87	75	75	69	69	78	66	66	66
7	72	78	75	72	75	96	99	105	96	99	93	90	90	87	81	81	78	78	78	78	81	78	78	75	78	78
8	63	69	66	69	69	90	93	87	81	84	81	87	84	81	81	78	72	72	69	69	72	66	63	66	60	63
9	66	69	69	-	99	105	96	90	87	86	87	84	78	80	78	75	75	78	75	81	75	78	75	75	75	69
10	78	84	75	75	72	102	111	114	105	105	96	90	93	81	87	78	84	78	81	78	81	78	75	69	69	69
11	64	63	66	66	72	108	102	93	90	84	84	72	87	72	66	72	72	69	63	69	66	66	72	64	60	56

VP	Ruhe F ₁	5'	10'	15'	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20	25	30	40	50	60
1	81	80	72	80	84	132	75	81	87	87	72	90	93	96	93	87	84	84	84	81	78	81	81	75	75
2	51	54	60	57	63	81	87	75	78	78	75	72	75	72	75	69	72	69	72	-	69	66	69	66	66
3	66	66	60	54	60	111	114	81	75	75	72	66	66	63	66	69	69	63	66	66	68	72	66	68	63
4	69	69	69	69	72	108	102	90	75	90	84	87	72	69	72	72	69	-	84	84	72	72	69	66	66
5	68	68	57	54	54	90	72	66	54	60	51	54	54	51	48	51	48	51	51	51	54	54	51	48	54
6	78	75	78	78	78	111	111	114	105	93	84	84	72	72	84	75	78	81	75	75	72	75	72	75	72
7	78	81	-	78	81	108	99	96	84	90	84	81	78	81	84	72	93	87	87	84	81	93	84	87	87
8	66	72	72	72	78	111	108	93	93	90	81	72	75	78	72	72	72	69	72	78	75	72	66	69	66
9	81	87	72	81	-	126	99	87	81	87	87	90	87	87	81	90	90	87	96	87	84	81	78	75	78
10	75	84	72	75	72	111	108	87	87	81	81	78	78	75	78	75	72	75	75	78	78	75	75	75	72
11	60	60	72	66	66	120	93	81	72	69	66	66	69	69	63	63	66	60	60	63	63	54	54	57	57
12	63	69	60	60	63	102	93	90	90	75	66	66	63	66	66	75	66	66	75	66	66	69	63	66	66

Tab. 5 BLUTDRUCK : ETOMIDATE

VP	Ruhe p. in	Attd p. in	10'	15'	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20	25	30	40	50	60
1	145 80	135 75	125 75	130 75	145 80	130 80	130 80	125 80	125 85	130 80	145 80	145 80	145 80	140 80	135 80	140 85	135 80	135 85	135 80	135 80	125 75	125 80	120 80	120 80	125 80
2	110 55	110 70	110 65	110 65	105 70	110 75	110 75	110 70	110 75	110 70	110 70	110 70	110 70	110 70	110 70	110 70	120 75	120 75	110 65	115 70	115 75	115 75	115 75	115 75	110 70
3	115 75	115 75	115 75	110 75	115 80	115 80	110 80	110 80	110 75	115 75	115 75	115 75	115 75	115 75	115 75	115 70	115 70	115 70	110 70	110 75	110 75	110 75	115 75	115 75	115 75
4	110 70	110 70	110 70	110 70	120 90	115 80	115 80	120 80	120 80	110 80	115 80	110 80	110 80	110 80	110 80	110 80	110 90	110 90	110 70	110 75	115 75	115 75	110 70	110 70	110 70
5	125 80	130 80	125 80	120 80	125 85	110 85	110 85	120 85	120 85	120 85	120 85	120 85	120 85	120 85	120 85	120 85	115 85	115 85	115 85	115 85	120 85	120 85	115 80	115 80	115 80
6	115 75	115 75	115 80	115 80	120 90	120 85	120 85	120 90	120 90	120 90	120 90	120 90	120 90	115 80	115 80	115 80	120 85	120 85	110 80	110 80	115 80	115 80	115 80	115 80	115 80
7	120 70	110 70	115 70	110 70	115 80	110 75	110 75	105 75	110 80	110 75	110 75	115 75	110 75	105 70	110 75	110 75	110 75	110 75	110 75	110 75	115 75	115 75	105 70	110 75	110 75
8	120 80	120 75	120 70	120 75	115 35	120 65	120 65	125 65	125 65	125 65	120 65	120 65	125 75	120 75	120 75	120 75	120 75	120 75	120 75	120 75	120 70	120 70	120 75	120 75	120 75
9	130 70	130 75	130 75	130 75	130 80	130 75	130 75	130 75	130 75	130 75	130 75	130 75	130 75	130 75	130 75	130 75	130 75	130 75	125 75	125 75	125 75	125 75	125 75	125 75	125 75
10	140 95	125 85	125 80	125 80	130 85	130 85	130 85	130 85	130 85	130 85	135 95	135 95	130 80	130 80	130 80	130 80	130 80	130 80	130 80	130 80	130 80	130 80	130 80	130 80	130 80
11	130 75	130 75	130 75	130 75	135 85	130 85	130 85	135 85	135 85	130 85	130 85	130 85	130 85	130 85	130 85	130 85	130 85	130 85	130 85	130 85	135 80	135 80	135 80	135 80	135 80
12	115 80	115 80	115 80	115 80	120 85	120 80	120 80	120 80	120 80	120 80	120 80	120 80	120 80	120 80	120 80	120 75	120 80	120 80	120 80	120 80	120 80	120 75	130 80	125 75	120 80

Tab. 6
BLUTDRUCK : METHUENITAL

BLUTDRUCK : METHUELITAL

VP	Ruhe	Atrc p _{in} 1'	5'	10'	15'	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20	25	30	40	50	60
1	135 80	150 85	150 80	155 75	135 75	135 75	135 75	135 65	150 80	140 70	140 75	135 75	130 75	135 75	135 75	130 75	135 75	130 80	130 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	135 85	130 80
2	110 70	110 60	110 65	110 65	110 80	115 80	115 85	115 85	100 75	115 80	115 80	115 80	115 70	115 70	115 70	115 70	110 70	110 70	105 70	105 70	105 70	105 70	110 70	105 70	105 70	
3	120 80	115 80	120 85	120 85	135 95	130 90	135 95	125 90	125 90	125 80	130 85	130 85	130 90	130 90	125 85	125 85	125 90	130 85	125 80	125 85	130 90	130 85	125 90	130 85	130 85	
4	120 80	115 75	120 80	120 80	115 80	120 80	120 85	120 85	120 85	120 85	120 80	120 80	120 80	120 80	120 85	120 85	120 90	120 80	120 80	120 80	120 80	120 80	110 80	120 80	120 80	
5	130 85	130 85	125 85	125 80	125 80	120 80	125 80	130 90	130 85	130 90	130 90	130 85	130 90	130 90	125 85	125 90	125 90	125 90	125 90	125 90	125 90	130 90	130 85	125 85	125 85	
6	115 80	110 80	105 70	110 75	105 75	110 75	110 75	110 80	105 80	105 80	105 80	105 80	105 80	105 80	105 80	110 80	120 85	120 85	115 80	115 80	115 80	115 80	115 80	115 80	115 80	
7	115 70	120 70	120 70	115 75	115 80	115 80	115 80	115 80	110 80	115 80	120 85	115 80	115 75	115 75	115 75	115 75	115 75	110 75	110 75	110 75	110 75	120 80	115 80	120 80	115 75	
8	125 70	125 70	130 75	125 75	125 80	120 80	120 80	120 80	120 80	120 80	125 85	115 75	125 75	120 80	120 80	120 80	120 80	125 80	125 80	125 80	125 80	120 80	120 80	120 80	120 80	
9	125 75	110 70	110 70	110 70	120 80	115 75	115 75	115 75	110 75	110 75	110 75	110 75	115 75	115 75	115 75	115 75	110 70	110 70	110 70	110 70	110 70	110 70	115 75	115 75	115 75	
10	130 90	130 90	125 80	125 80	125 85	125 90	125 100	130 90	130 90	130 85	130 85	130 90	130 90	130 90	130 90	130 90	125 85	130 95	130 95	130 95	130 95	130 90	130 90	130 90	130 90	
11	125 70	130 70	130 70	130 70	130 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	125 80	
12	120 75	125 75	120 75	125 80	125 85	120 85	140 85	140 85	130 80	130 75	125 80	130 80	130 85	125 80	125 80	125 80	130 80	125 80	115 80	120 85	115 75	120 80	130 75	115 80	125 80	

Tab. 8 ANSPANNUNGSZEIT (msec) : ETOMIDATE

VP	Ruhe p ₁	Atro p ₁	5'	10'	15'	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20	25	30	40	50	60
1	49	86	53	58	43	12	10	40	42	25	49	43	25	46	53	49	63	54	52	56	64	63	54	71	71	76
2	112	99	113	111	115	78	78	78	70	82	85	82	81	87	84	79	79	81	86	81	79	79	79	81	86	85
3	114	123	133	121	125	112	115	117	111	119	115	127	121	-	125	116	119	118	122	125	124	122	116	122	116	115
4	148	139	-	146	-	138	146	146	-	-	-	-	-	-	142	140	133	-	134	137	142	136	125	133	124	130
5	129	115	-	115	123	124	120	129	124	115	125	128	128	131	129	129	128	131	131	129	125	133	126	122	125	131
6	120	113	92	109	103	104	111	112	-	140	110	114	114	123	109	114	119	119	123	115	-	108	126	123	119	120
7	76	81	96	104	98	106	107	107	96	104	106	107	106	102	98	101	97	97	-	99	100	100	102	97	106	101
8	139	141	134	138	-	137	141	142	145	137	-	147	132	-	138	128	138	145	148	141	142	146	143	149	150	153
9	59	59	59	54	53	64	63	59	58	66	61	65	73	73	73	65	70	65	67	78	75	76	68	75	73	80
10	87	81	104	-	66	58	89	65	80	87	99	94	84	92	89	-	99	95	95	110	111	110	120	127	127	118
11	95	105	93	97	-	97	104	109	107	102	110	106	107	101	119	108	113	102	109	107	112	113	111	120	123	117
12	104	113	113	124	98	83	90	88	86	97	86	68	81	79	85	76	78	91	90	88	105	110	104	109	108	113

Tab. 9 ANSPANNUNGSZEIT (msec) : METHOHEXITAL

VP	Ruhe pin	Atro pin	5'	10'	15'	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20	25	30	40	50	60
1	104	96	92	97	64	87	104	96	98	98	100	102	98	97	101	107	106	111	110	112	108	108	109	103	110	110
2	93	109	112	107	104	124	133	120	130	139	139	131	133	139	134	138	142	140	138	137	140	128	137	139	138	
3	101	90	97	105	105	107	107	98	93	93	101	104	109	121	125	135	131	131	143	142	142	127	126	128	129	125
4	121	109	120	110	120	118	-	-	-	125	-	121	128	-	132	133	134	130	125	130	122	128	123	149	136	139
5	128	96	90	82	-	87	80	82	77	93	106	108	103	109	100	102	101	96	100	91	112	96	89	122	119	116
6	83	79	75	79	80	80	71	61	-	82	95	90	-	-	103	91	101	101	105	97	109	112	87	106	102	94
7	105	104	108	116	105	101	119	106	118	120	116	128	118	121	125	130	125	121	124	124	121	125	124	121	114	112
8	122	122	119	126	119	126	120	124	122	127	131	125	123	126	126	129	135	130	132	132	132	130	134	140	143	134
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	66	59	68	67	67	93	88	97	96	98	95
10	93	88	111	108	105	99	100	107	-	114	-	93	96	104	114	103	107	112	112	114	109	122	114	114	109	113
11	-	111	-	-	94	83	101	107	103	117	115	110	106	119	116	112	109	123	112	105	120	118	109	123	130	123
12	108	111	114	112	-	118	-	-	-	101	102	107	117	119	108	114	110	117	110	113	120	105	120	118	118	115

Tab. 11 AUSWURFZEIT (msec) : ATOMIDATVE

VP	Ruhe Zeit 1"	5'	10'	15'	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20	25	30	40	50	60	
1	265	264	284	289	308	281	308	298	306	290	299	296	295	300	297	305	294	293	303	299	298	293	287	291	285	279
2	289	304	289	289	296	283	314	312	318	314	312	316	315	317	318	321	317	305	320	318	320	324	333	334	332	332
3	294	299	293	283	301	283	296	294	290	290	294	291	291	-	288	292	286	293	289	277	288	291	298	296	291	293
4	265	285	-	279	-	295	282	279	-	-	-	-	-	-	288	293	276	-	294	294	295	297	312	311	313	303
5	287	298	-	293	294	291	299	298	307	295	290	284	294	292	295	291	298	291	292	291	286	294	304	292	306	309
6	276	271	279	272	281	273	278	274	-	291	260	276	286	280	274	280	279	285	282	282	-	280	277	268	284	281
7	297	296	280	288	267	268	277	282	281	264	270	270	273	279	278	269	278	278	-	276	282	273	278	288	283	284
8	297	297	287	290	-	282	276	281	276	273	-	275	272	-	287	283	277	279	276	280	279	277	282	276	283	284
9	331	328	305	306	271	279	296	299	299	289	299	289	290	285	290	299	296	305	307	294	305	299	307	303	306	300
10	280	276	279	-	294	279	291	302	290	290	277	280	285	273	271	-	277	279	271	271	255	263	259	269	260	262
11	301	306	291	291	-	283	289	300	297	288	291	298	300	287	292	286	291	290	291	291	296	299	300	310	300	302
12	300	308	309	287	296	300	298	317	319	315	316	318	323	320	316	318	305	309	306	300	295	302	306	298	298	298

Tab. 13 AUSWURFZEIT (msec) : PROPANIDID

VP	Ruhe pin 1'	Atrq 5'	10'	15'	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20	25	30	40	50	60	
1	252	235	246	237	253	211	233	246	225	237	242	230	223	224	219	223	229	231	232	238	238	241	240	229	247	243
2	-	-	-	-	340	338	324	332	336	315	335	336	334	-	336	338	341	350	309	333	-	336	336	338	326	330
3	276	287	287	-	-	-	267	282	266	277	270	284	278	285	282	282	277	279	279	276	-	269	279	270	280	
4	-	333	327	329	315	288	290	295	304	296	296	927	314	310	309	309	306	316	-	298	304	317	321	318	330	327
5	295	310	319	321	313	277	-	302	-	298	299	297	292	299	301	302	299	303	-	301	302	298	297	302	304	300
6	292	298	290	278	284	-	-	-	284	283	293	-	285	285	280	288	282	285	281	286	284	282	292	285	287	
7	-	-	-	290	314	296	320	302	304	295	301	304	310	303	298	308	292	294	301	311	282	279	281	289	284	279
8	247	253	246	246	245	229	219	239	231	246	244	243	241	256	243	248	253	249	250	247	249	246	247	255	-	259
9	291	285	297	286	-	249	272	287	293	291	286	284	286	287	289	278	290	280	270	252	281	278	287	292	287	286
10	317	309	313	311	308	256	250	283	284	297	302	301	303	302	298	302	304	302	300	305	299	298	296	312	312	321
11	303	298	284	288	291	246	261	264	267	274	278	279	279	284	282	284	288	282	289	287	288	294	295	296	295	298
12	304	299	296	285	296	-	282	283	-	297	294	-	293	287	290	276	284	288	294	284	290	287	289	291	289	286

Tab. 12 AUSWURFZEIT (msec) : METHOENITAL

VP	Ruhe Zeit 1"	5'	10'	15'	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	14	16	18	20	25	30	40	50	60	
1	251	248	247	254	227	237	246	243	258	253	262	249	247	244	246	253	249	247	236	246	248	246	252	250	252	256
2	317	306	397	306	308	263	263	244	258	255	257	261	275	280	291	283	283	281	286	285	287	282	296	304	302	297
3	285	313	310	295	288	247	244	242	241	242	240	248	252	270	263	262	260	267	275	274	271	268	280	280	289	286
4	304	309	304	300	305	364	-	-	264	-	275	270	-	285	287	289	295	287	302	286	305	313	278	301	295	
5	326	330	335	334	-	342	325	297	318	315	317	324	324	336	341	344	340	340	333	327	341	328	347	325	330	330
6	322	315	307	310	307	295	304	295	281	296	287	289	-	268	274	293	298	297	305	300	388	302	293	301	304	
7	274	278	277	279	291	275	255	254	260	257	261	266	269	265	278	272	274	278	279	278	278	280	275	285	282	285
8	302	279	288	276	285	270	261	258	272	268	263	268	267	277	265	271	272	281	281	282	272	281	289	282	285	293
9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	317	316	316	313	309	296	292	290	292	292	298
10	300	306	292	296	303	257	273	256	-	263	-	295	291	294	277	304	298	304	302	294	300	296	297	304	315	305
11	-	282	-	-	285	245	236	252	255	259	258	274	248	266	285	284	275	280	292	285	288	292	285	289	291	298
12	295	298	295	298	-	268	-	-	-	270	279	274	279	289	280	289	294	281	296	298	300	304	296	294	298	295

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof.Dr.med.
A. D o e n i c k e für die Überlassung des
Themas und für seine wertvolle Unterstützung
bei der Arbeit.

Lebenslauf:

Am 4.6.1944 in Pähl Kreis Weilheim in Oberbayern als
erstes Kind meiner Eltern Emi und Adalbert Gabanyi,
beide Kaufleute, geboren

1950, kurz nach Schulbeginn, zog die Familie vom ersten
Wohnsitz Hohenpeißenberg nach München um

1954 - 1960 besuchte ich das Wilhelmsgymnasium in München

1960 - 1963 Lehrzeit als Rohrintallateur, ab 1961 abends
jeweils Besuch der Berufsaufbauschule an der Deroostr.

1963 im Februar nach verkürzter Lehrzeit Ableisten der
Prüfung zum Facharbeiter, danach weiteres Arbeiten bei
der Fa Mannesmann/Rohrleitungsbau

1964 Erlangung der Fachschulreife an der Berufsaufbauschule
und nach erfolgreicher Aufnahmeprüfung Eintritt in das
Münchenkolleg zur Erlangung der Hochschulreife

1967 im März Absolvierung der Reifeprüfung

1967 für das Sommersemester Zulassung zum Medizinstudium
an der Universität München, an der ich auch Vorphysikum,
Physikum und im Herbst 1973 das Staatsexamen ablegte.

